

USO DE SEVOFLURANO EN ANESTESIA CON BAJOS FLUJOS

* João Dos Santos

PALABRAS CLAVE: Sevoflurano. Anestesia con Bajos Flujos.

RESUMEN

El sevoflurano es particularmente adecuado para su uso en Anestesia con Bajos Flujos (ABF), toda vez que es una droga con baja solubilidad y otras características deseables desde el punto de vista farmacocinético. Su escasa pungencia, su mayor rango de salida en el vaporizador (hasta cuatro CAM) y su menor consumo en comparación con otros agentes, son ventajas adicionales. Hay diversas razones que justifican el uso de sevoflurano en ABF: (1) un incremento más rápido de su concentración alveolar durante la inducción, (2) reducción más rápida de la concentración alveolar luego de cesar la administración y (3) un control más preciso de la concentración alveolar durante el mantenimiento de la anestesia. A pesar de la posible nefrotoxicidad relacionada con el Compuesto A (producto de degradación originado cuando el sevoflurano reacciona con los absorbentes de dióxido de carbono), los estudios realizados en humanos no han mostrado evidencias de daño renal permanente. No obstante, puede ser recomendable no usar sevoflurano a bajos flujos en pacientes con evidencias de daño renal hasta que no se disponga de los resultados de ensayos clínicos mayores.

USE OF SEVOFLURANE IN LOW FLOW ANESTHESIA

KEY WORDS: Sevoflurane. Low flow anesthesia.

SUMMARY

Sevoflurane is particularly suitable for Low Flow Anesthesia (LFA), since it is a drug with low solubility and other desirable pharmacokinetic properties. As additional advantages, sevoflurane has low pungency, a broad vaporizer output (up to four MAC) and less consumption compared to other agents. There are several reasons that justify the use of sevoflurane in LFA: (1) fast increase of alveolar concentrations along the induction, (2) fast reduction of alveolar following discontinuation of administration and (3) a more accurate control of alveolar concentrations during the anesthetic act. In spite of the potential nephrotoxicity related to compound A (degradation product created when sevoflurane reacts with a carbon dioxide absorbent), studies with humans have reported no evidence of permanent renal injury. Nevertheless, until larger trials are fulfilled, it could be advisable not to use sevoflurane in LFA in patients with evidences of renal impairment.

* Médico anesthesiólogo. Miembro titular SVA. Instituto Médico La Floresta. Caracas. E-mail: joaodossantos@telcel.net.ve

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

El sevoflurano pertenece, junto al desflurano, a una nueva generación de agentes halogenados, caracterizada por un perfil farmacocinético paralelo al del óxido nitroso, que permite un control más preciso de la profundidad anestésica y una recuperación más rápida que sus predecesores (1). Este perfil está dado por la halogenación únicamente con fluor, lo cual causa una reducción importante de la solubilidad del agente en sangre con respecto al isoflurano (0,65 vs. 1,4), aproximándola a la del óxido nitroso (0,45). La menor solubilidad en sangre permite: (1) Un incremento más rápido de la concentración alveolar del sevoflurano durante la inducción, (2) una reducción también más rápida de esta concentración alveolar durante la eliminación y (3) un control más preciso de la concentración alveolar durante el mantenimiento de la anestesia. La concentración alveolar (F_a) del agente, determinante para mantener el equilibrio con sangre y tejidos, es sostenida más fácilmente mientras más baja es su solubilidad.

IMPLICACIONES FARMACOCINÉTICAS EN LA ANESTESIA CON BAJOS FLUJOS.

Sus características farmacocinéticas hacen del sevoflurano un agente atractivo para su uso en anestias con bajos flujos. En primer lugar, su rápido incremento en la relación concentración alveolar/ concentración inspirada (F_a/F_i) en comparación con los viejos agentes permite completar la fase de captación en menos tiempo. De hecho, la relación F_a/F_i se aproxima a 0,8 a los 5 minutos con un flujo de gas fresco (FGF) de 5 l/min. Esta relación no supera 0,6 con el uso de isoflurano con el mismo FGF. La administración de 3 CAM de sevoflurano con un FGF igual al volumen minuto permite alcanzar una F_a de 1 CAM en un minuto, lo cual es comparable a lo obtenido con desflurano en las mismas condiciones (2). La fase inicial de altos flujos, necesaria para satisfacer la captación rápida del agente, ya no tiene que durar 10 a 20 minutos, que era el tiempo recomendado con el uso de isoflurano, y puede reducirse al tiempo necesario para la desnitrogenación (3 a 5 minutos). Esto se traduce en menos polución y un menor consumo de gases y agente halogenado durante esta fase de altos flujos.

Durante la fase de bajos flujos ($FGF \sim 1$ l/min), también resulta más fácil sostener la F_a del sevoflurano en comparación con el isoflurano. Es importante recordar que al reducir el FGF, el circuito anestésico se convierte en una interfase entre el paciente y la máquina de anestesia. En otras palabras, la composición del gas alveolar puede ser muy diferente a la obtenida en la salida de gas fresco de la máquina en cuanto a las concentraciones de oxígeno, óxido nitroso y agente halogenado. Esta diferencia se produce porque la mayor parte del volumen de gas contenido en el circuito anestésico proviene del volumen minuto espirado y solo una fracción del FGF. El resultado es que la concentración inspirada (F_i) del agente tiende a reducirse por dilución del gas fresco con cada reinhalación, y esto es modificado por factores como la solubilidad del agente, la ventilación alveolar, la diferencia presión alveolar-presión venosa (P_a-P_v) y el gasto cardíaco. Incrementos en estos 4 factores tienden a disminuir la F_a del agente y a acentuar la diferencia concentración vaporizada-concentración alveolar (F_d-F_a) y la relación concentración vaporizada/ concentración alveolar (F_d/F_a). Esta tendencia a la caída de la F_a se acentúa con FGF más bajos. Mientras mayor sea la relación F_d/F_a más difícil será el control del nivel anestésico. Mientras más aproximada a la unidad sea la relación F_d/F_a más preciso será este control. Con un FGF de 2 l/min la relación F_d/F_a para el isoflurano es de 1,75 (esto quiere decir que para lograr una F_a de 1 CAM es necesario fijar en el vaporizador un valor 75 % por encima del CAM), mientras que para el sevoflurano es de 1,25 (para obtener una F_a de 2 %, lo que es igual a 1 CAM, debe fijarse el dial en 2,5 %), y para el desflurano es de 1,18. Como se desprende de estas cifras, mientras más insoluble es un agente, más fácil es predecir la F_a a partir de la F_d cuando se usan flujos bajos.

Otra ventaja de la poca solubilidad del sevoflurano cuando se usa con bajos flujos, y que se desprende de lo antes expuesto, es que la constante de tiempo es menor que con el uso de otros agentes más solubles. Recuerdese que este parámetro representa el tiempo necesario para que, con determinado FGF, cambios en la concentración fijada en el dial (F_d) se traduzcan en cambios en la F_i y la F_a . Mientras menor sea el FGF mayor será el tiempo requerido para alcanzar una determinada F_i en respuesta a alteraciones en la F_d . Esto representa, con los viejos halogenados, un problema a la hora de

requerir un incremento rápido en la profundidad anestésica, ya que, debido a su mayor solubilidad, la constante de tiempo es también mayor para cualquier FGF y no es posible alcanzar en poco tiempo una Fi más alta al incrementar la Fd. Incrementar la concentración en el dial (Fd) en el contexto de flujos bajos no es una maniobra efectiva debido a que el rango de salida de los vaporizadores está, por razones de seguridad, limitado a 3 veces el CAM del agente (con excepción del halotano y el sevoflurano que es de 4 CAM) y aun fijando la máxima salida no se lograría alcanzar la Fi deseada sino después de 10 a 15 minutos cuando se usa isoflurano. Este inconveniente ha intentando sortearse con soluciones que no siempre son las más prácticas y seguras, como el método de inyección directa del agente o la inclusión del vaporizador en el circuito ventilatorio. Con el uso de isoflurano, un incremento en la profundidad anestésica debe procurarse ya sea con la administración suplementaria de agentes endovenosos o con la elevación transitoria del FGF. La menor constante de tiempo de los nuevos agentes halogenados permite alterar rápidamente la profundidad anestésica con solo cambios en el dial, sin necesidad a recurrir a otras maniobras. Una ventaja del sevoflurano sobre el desflurano es que el rango de salida del vaporizador es mayor (4 CAM contra 3 CAM).

CONTROVERSIAS CON EL USO DE SEVOFLURANO A BAJOS FLUJOS.

La controversia específica que existe con el uso de sevoflurano a bajos flujos gira en torno a la potencial nefrotoxicidad por compuesto A. Como es sabido, el compuesto A es producto de la degradación del sevoflurano por los álcalis contenidos en los absorbedores de CO₂. Esta degradación se favorece por bajos flujos, largos periodos de exposición, uso de cal baritada y no de cal sodada, altas Fi, sequedad del absorbedor, aumento de producción de CO₂ y temperatura alta del absorbedor. El compuesto A es nefrotóxico en ratas, causando necrosis tubular proximal, caracterizada por pérdida de la capacidad de concentración, elevación de urea y creatinina séricas, glucosuria, proteinuria y enzimuria, con un umbral de 100 ppm por una exposición de 3 horas. La medición en orina de enzimas como la N-acetil-Beta-glucosaminidasa (NAG) y la glutathion-S-transferasa (GST), biomarcadores presentes en las células del túbulo renal proximal, se ha sugerido como más sensible de daño tubular. La Beta-liasa es

una enzima renal que parece mediar la nefrotoxicidad del compuesto A (3).

No obstante, a pesar de estas evidencias en animales, no se reportan hasta la fecha casos de daño renal asociado a compuesto A en humanos. Se ha cuantificado la producción de Compuesto A en la anestesia con sevoflurano en humanos, siendo la concentración máxima inspirada promedio de 20 a 32 ppm cuando se usan bajos flujos con cal baritada. Tal concentración suele alcanzarse en la primera o segunda hora para luego disminuir o mantenerse como meseta. Esta cifra es bastante “corta” en comparación al umbral para nefrotoxicidad en ratas, aunque este umbral en humanos no necesariamente puede definirse a partir de resultados en animales. Además, se ha detectado que la concentración de Beta-liasa en el riñón humano es 10 veces menor que en el de rata, lo que puede explicar la diferencia entre especies en cuanto a toxicidad.

Numerosos trabajos han intentado dilucidar esta controversia y, si bien es cierto que algunos resultados no favorecen el uso de sevoflurano con bajos flujos, la mayoría no demuestra mayor riesgo de nefrotoxicidad con este agente que con otros agentes probadamente seguros, como el isoflurano y desflurano. Algunos de los más representativos se mencionan a continuación.

Eger y col (4) evidenciaron durante los días subsiguientes a la anestesia un incremento en la excreción urinaria de glucosa, albúmina y GST, pero sin alteración en urea y creatinina séricas, en voluntarios sometidos a sevoflurano 1,25 CAM durante 8 horas a FGF de 2 l/min en comparación con voluntarios expuestos a desflurano bajo las mismas condiciones. No obstante, Kharasch y col.(5) comparó el uso de bajos flujos (1 l/min) con sevoflurano vs. isoflurano sin encontrar alteración en los valores séricos de urea y creatinina ni en los biomarcadores renales (incluyendo NAG) en los 2 grupos durante las primeras 72 horas postanestésicas. Bito y col. (6) tampoco reportaron diferencias postanestésicas en los valores de laboratorio entre 3 grupos expuestos a sevoflurano con bajos flujos, sevoflurano con altos flujos o isoflurano con bajos flujos, encontrando cifras normales de urea y creatinina séricas, un clearance de creatinina sérica incrementado (lo cual indica una función renal indemne) y valores leve y transitoriamente incrementados de biomarcadores renales (GST y

NAG) en los 3 grupos. Por último, Hara y col. (7) evidenciaron que en pacientes sometidos a 2 horas de hipotensión controlada con sevoflurano a altos flujos (5 l/min) se produce elevación temporal de las enzimas renales, sin afectación de los valores de urea y creatinina en el postoperatorio.

A partir de estos y otros resultados similares, algunas conclusiones pueden ser enunciadas. En primer lugar, el uso de sevoflurano a bajos flujos parece ser tan seguro como el uso de desflurano o isoflurano en pacientes sin daño renal previo. No parece haber correlación entre la presencia de compuesto A y la elevación de biomarcadores renales, ya que estos también se elevan en igual proporción con el uso de isoflurano a bajos flujos y sevoflurano a altos flujos. Además, otros factores diferentes al compuesto A, como la hipoperfusión renal, pueden ocasionar enzimuria.

Por otro lado, se plantean otras interrogantes que deben ser respondidas, como la validez desde el punto de vista clínico de la cuantificación de NAG y GST urinarias frente a lo que siempre se ha considerado el “gold standard” del funcionalismo renal, como lo son la depuración de creatinina y la creatinina sérica (8). Estos biomarcadores nunca se han investigado en el contexto clínico en otro tipo de pacientes no quirúrgicos. Por otro lado, el paciente quirúrgico está expuesto a toda una serie de factores, diferentes al agente anestésico, como son manipulación mecánica, hipovolemia, respuesta neuroendocrina al estrés, etc. que eventualmente afectan la función y la integridad renal.

En todo caso, debe mantenerse la vigilancia mientras se gana mayor experiencia con estudios clínicos cuidadosamente diseñados.

GUÍAS PARA EL USO DE SEVOFLURANO A BAJOS FLUJOS.

A la luz de los conocimientos actuales, puede afirmarse que el sevoflurano es un agente sumamente adecuado para su utilización con bajos flujos y que ofrece algunas ventajas con respecto al desflurano, su semejante más competitivo.

En primer lugar, es poco o nada pungente, lo que permite realizar inducciones inhalatorias en un tiempo comparable al del propofol.

Además, su vaporizador cuenta con un mayor rango de salida (4 CAM vs. 3 CAM), lo que facilita el control de la profundidad anestésica, sin echar mano a otros recursos como elevar el FGF o administrar agentes endovenosos.

Por último, su consumo es menor para una misma CAM y un mismo FGF (a 1 l/min para sostener una Fa de 1 CAM se consumen 10,9 ml/h de sevoflurano vs. 26,1 ml/h de desflurano).

Una guía para su uso se resume a continuación:

1. Inducción: preoxigenación, uso de agentes endovenosos o sevoflurano a 3-4 CAM, intubación o máscara laríngea.
2. Fase inicial: 5 minutos a 5 l/min de O₂ 1,5 l/min en N₂O, con sevoflurano a la dosis deseada tomando en cuenta una relación Fa/Fi de 0,8 a los 5 minutos. Además del monitoreo estándar, es recomendable el monitoreo de gases anestésicos inspirados y espirados.
3. Fase de mantenimiento: reducir a 1 l/min de O₂ 0,5 l/min en N₂O y mantener la Fa deseada tomando en cuenta una relación Fd/Fa de 1,25. Monitorizar FiO₂ y alterar proporción de O₂:N₂O a 0,6 l/min: 0,4 l/min cuando ésta descienda por debajo de 0,3.
4. Educación: cerrar el vaporizador 10 minutos antes del final de la cirugía, manteniendo FGF en 1 l/min y permitir reanudación de la ventilación espontánea. Subir FGF a 5 l/min para extubar.

Finalmente, se plantean ciertas sugerencias para evitar la potencial nefrotoxicidad con el uso de sevoflurano en ABF: no usar en nefrópatas conocidos; usar con FGF de 1 l/min y no menos; evitar la hipotensión sostenida; promover la humidificación de los gases (humidificadores pasivos y circuito coaxial “F”); usar cal sodada en lugar de la baritada; evitar en situaciones con aumento de producción de CO₂ (infecciones, fiebre, hipertiroidismo); balancear con agentes endovenosos o combinar con anestesia regional para reducir la dosis anestésica del sevoflurano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J BIEBUYCK y EGER E: New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80: 906-922. 1994.

2. MAPLESON W: The theoretical ideal fresh-gas flow sequence at the start of low-low anaesthesia. *Anaesthesia* 53: 264-272. 1998.
3. KHARASCH E: Inhalation anesthetic toxicity: Current controversies. *ASA Annual Refresher Course Lectures Volumen único*: 331. 1998.
4. EGER E et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 84: 160-168. 1997.
5. KHARASCH E et al: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 86: 1238-1254. 1997.
6. BITO H, IKEUCHI Y, IKEDA K: Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 86:1231-1237. 1997.
7. HARA T et al: Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane. *J Clin Anesth* 10: 539-545. 1998.
8. MAZZE R y JAMISON R: Low-low (1 l/min) sevoflurane: Is it safe? *Anesthesiology* 86: 1225-1227. 1997.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

BAUM J. Low Flow Anaesthesia. Nunn G. ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996.

Trabajo presentado en las IV Jornadas de Egresados de Anestesiología